Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNGEN VON ÖSTRON, ÖSTRADIOL, ÖSTRIOL, PROGESTERON, CORTISOL, UND PROLAKTIN IM MÜTTERLICHEN VENENBLUT UND KINDLICHEN NABELSCHNURBLUT

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

JOHANN FRITSCHI
aus Hildrizhausen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0052

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNGEN VON ÖSTRON, ÖSTRADIOL, ÖSTRIOL, PROGESTERON, CORTISOL, UND PROLAKTIN IM MÜTTERLICHEN VENENBLUT UND KINDLICHEN NABELSCHNURBLUT

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

JOHANN FRITSCHI
aus Hildrizhausen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

A B K Ü R Z U N G E N

E_1	Östron
E_2	Östradiol
E_{3ex}	extrahiertes Östriol
E_{3di}	Östriol im Plasma direkt immunoreaktiv mit Antiserum gegen 4-ABA-E_3: BSA
Prog	Progesteron
Cort	Cortisol
Prol	Prolaktin
As	Antiserum
Tr	Verdünnung der markierten Hormone
GP	Gelatinepuffer 0,1%
MVB	mütterliches Venenblut
NA	Nabelarterienblut
Nv	Nabelvenenblut

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik und Material	3
2.1.	Methodik	3
2.1.1.	Abnahme des Blutes	3
2.1.2.	Aufarbeitung	4
2.1.3.	Untersuchungsgang	5
2.1.4.	Nachweis von **direktem Östriol**	7
2.1.5.	Wiederfindungstests	7
2.1.6.	Kontrol**len**	9
2.1.7.	Standardverdünnungen	9
2.1.8.	Tracerverdünnungen	10
2.1.9.	Antiserumverdünnungen	10
2.1.10.	Allgemeines Radioimmunoassayverfahren	10
2.2.	Material	14
2.2.1.	Laborgeräte	14
2.2.2.	Chemikalien und Lösungsmittel	15
2.2.3.	Markierte Hormone	17
2.2.4.	Antiseren	18
2.2.5.	Geräte zur Zählung und Auswertung	18
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Auswahl der einzelnen Kollektive	20
3.2.	Tabellen	22
4.	Diskussion	37
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	53

1. EINLEITUNG

Die Endokrinologie der normalen Schwangerschaft ist seit längerem bekannt, und im deutschen Schrifttum vor allem von Lauritzen (1973) auf Grund der Methoden der Steroiduntersuchungen über gaschromatographische Methoden publiziert worden. In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe Veröffentlichungen über radioimmunologische Bestimmungen der Östrogene und der Gestagene während der Schwangerschaft und auch im Nabelschnurblut erschienen, unter anderem von Okada (1974), Louriaux (1972), Tulchinsky (1973), Klopper (1974), Goebelsmann (1975), Spellacy (1975) und Sarda (1975).

In letzter Zeit wurde mehrmals über Veränderungen vom Cortisolspiegel im Zusammenhang mit Wehentätigkeit und unterschiedlichem Geburtsverlauf von Smith (1975), Cawson (1974), Murphy (1972), Kauppila (1974) und Knapstein (1975) berichtet. Dabei wird meistens zwischen verschiedenen Entbindungsarten unterschieden und vor allem die Verhältnisse zwischen Östrogenen und Gestagenen untersucht, im Hinblick auf die Wehenbereitschaft des Uterus und den weiteren Geburtsverlauf mit den entsprechenden Cortisolspiegeln.

Uns erschien die Frage interessant, in wie weit bei diesen Veränderungen der Faktor "Geburtsstreß" von Bedeutung ist, in wie weit gegebenenfalls Korrelationen zwischen

klinischen Daten wie Geburtsverlauf, Veränderungen vom Kardiotokogramm, Veränderung vom Säure-Basen-Haushalt mit den Cortisolwerten bestanden und ob dabei z.B. Zusammenhänge mit den Östriol-Spiegeln bestehen, wo ja z.B. von Kauppila (1974) die ACTH-Ausschüttung bei der Geburt mit sehr hohen Werten nachgewiesen wurde.

Ziel dieser Untersuchung war es somit, bei 200 Entbindungen im mütterlichen Venenblut sowie im Nabelarterien- und Nabelvenenblut radioimmunologisch Östron, Östradiol, Östriol, konjugiertes Östriol, Progesteron und Cortisol zu bestimmen, um einerseits die Werte für die einzelnen Hormone bei verschiedenen Entbindungsarten festzustellen und andererseits um Abhängigkeiten bei den Verhältnissen der Hormone zueinander zu erkennen und den Einfluß des Geburtsverlaufes vor allem unter dem Gesichtspunkt des mütterlichen, aber auch des kindlichen Streß auf den Cortisolspiegel und möglicherweise die anderen untersuchten Steroiden festzustellen, insbesondere im Vergleich mit dem zuverlässigsten Kriterium zur Beurteilung der Geburt, der PH-Messung der Nabelarterie des Kindes.

2. METHODIK UND MATERIAL

2.1. Methodik

Aus einer programmiert und standardisiert durchgeführten Untersuchungsserie über den Säure-Base-Status von Neugeborenen wurden ohne Selektionskriterien von 200 hintereinanderfolgenden Geburten Blutproben verwendet.

Die Blutproben wurden normiert von einer MTA gewonnen. Zum Ausschluß von Verwechslung von Nabelarterien- und Nabelvenenblut war zusätzlich eine Kontrolle über die Säure-Basen-Staten möglich. In dieser Reihe wurden unter anderem von einer gut eingearbeiteten Kraft die Säure-Basen-Werte bestimmt und die Blutproben für die Hormonbestimmungen gewonnen.
Die Auswertung der klinischen Daten erfolgte über Auswertungsbögen standardisiert aus den zur Verfügung stehenden Geburtsprotokollen.

2.1.1. Abnahme des Blutes

Unmittelbar nach der Geburt des Kindes wurde die Nabelschnur zum Kind hin abgeklemmt. Danach folgte die getrennte Punktion sowohl der Nabelvene als auch der Nabelarterie mit je einer sterilen 2-er Kanüle (10) und einer sterilen Einmalspritze . Das so gewonnene Blut wurde

in Polystyrolröhrchen (11) gefüllt, welche kristallines Heparin enthielten.
Anschließend wurden diese Röhrchen zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das so gewonnene Plasma in Reagiergefäße (13) abpipettiert. Die Proben wurden bis zur gemeinsamen Aufarbeitung gelagert bei - 18°C, um nicht eine größere Zwischenassayvarianz in Kauf nehmen zu müssen.

Nabelarterienblut hat die Neigung zu sehr rascher Hämolyse. Um nicht falsche, d.h. zu niedrige Werte zu erhalten, wurde Plasma, welches nach der Zentrifugation stark hämolytisch war, nicht verwendet.

Mütterliches Venenblut wurde ca. zwei Minuten nach der Geburt des Kindes abgenommen und in derselben Weise bearbeitet, wie oben angegeben wurde.

2.1.2. Aufarbeitung

Nach dem Auftauen des Plasmas wurde dieses zur Abscheidung von Fibrin 15 Sekunden mit der Eppendorfzentrifuge (5) zentrifugiert. Hierauf wurde mit der Eppendorfpipette (6) mit Pipetten Tips (15) in vorbereitete Polypropylenreagenzröhrchen (12) in eines 100 µl und in ein zweites 50 µl Plasma abpipettiert. Die Röhrchen wurden dann mit Eindrückstopfen (14) verschlossen und gelangten zur weiteren Verarbeitung.

2.1.3. Untersuchungsgang

Für einen Arbeitsgang erwies sich ein Probenumfang von 35 bis 40 Proben als besonders günstig. Zu den ausgewählten Proben wurde nach dem Auftauen bei Zimmertemperatur mittels Zytopipette (8) je 5,5 ml frischer Diäthyläther (21) zugegeben. Die Reagenzröhrchen (12) wurden wieder verschlossen, der Eindrückstopfen (14) zusätzlich mit einem Tesafilmstreifen fixiert, um einen Flüssigkeitsaustritt infolge des erhöhten Ätherdampfdruckes zu vermeiden.
Nun wurde jedes Röhrchen nach Zeituhr genau zwei Minuten bei konstanter Einstellung des Gerätes gemischt auf Rotomix (2), anschließend in der auf + 4°C gekühlten Zentrifuge (1) zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Jetzt wurden die Proben bei - 20°C im Äthanolbad zwei Minuten gefroren und daraufhin schnell in Glasteströhrchen (16) dekantiert. Die wässrige Phase blieb dabei in gefrorenem Zustand im Polypropylenreagenzröhrchen (12) liegen.

(In Vorversuchen wurde ein optimales Vorgehen für das Dekantieren entwickelt:

a) Ab 100 µl Plasma blieb die wässrige Phase als "Eis" am Boden des Röhrchens hängen, bei weniger als 100 µl Plasma ist das Dekantieren sehr erschwert, weil das "Eisklümpchen" zu klein ist und nicht mehr am Röhrchen haftet.

b) Wird länger als zwei Minuten im - 20°C-Äthanolbad gefroren, entwickeln sich verschiedene, zum Teil halbgefrorene Phasen im Äther, so daß das Dekantieren nicht mehr exakt erfolgen kann.)

Das der Extraktion folgende Eindampfen des Äthers wurde im Vakuumschrank (3) bei maximal 30°C bis minimal 300 Torr durchgeführt. Nach dem vollständigen Eindampfen des Äthers wurde zu den Extrakten in den Glasteströhrchen nun mittels Zytopipette (8) je 5,0 ml Äthanol (22) zugegeben. Die Röhrchen wurden mit Spezialstopfen (19) dicht verschlossen und auf Rotomix (2) 15 Sekunden aufrecht und zur vollständigen Ablösung, Auflösung und gleichmäßigen Verteilung kopfüber gemixt.
Es folgte die Aufteilung der in Alkohol gelösten Hormone zum Nachweis von Estron (E_1), Estradiol (E_2), Estriol extrahiert (E_3) und Progesteron (Prog) in folgender Weise:

SSW	E_1	E_2	E_3ex	Prog
36 - 44	200	400	100	100

Die dem angegebenen Zahlenwert in µl entsprechende Menge Äthanol wurde mit Eppendorfpipetten (6) und Pipetten Tips (15) je Probe zwei Mal entnommen und zur Doppelbestimmung in je zwei Glasteströhrchen (16) pipettiert. Im Vakuumschrank (3) wurde nun wieder bei maximal 30°C und minimal 300 Torr eingedampft, danach die in den

Glasteströhrchen (16) verbliebenen Hormone in 100 µl Gelatinepuffer (25) aufgenommen und 15 Sekunden auf Rotomix (2) zur vollständigen Lösung und gleichmäßiger Verteilung gemixt.

2.1.4. Nachweis von direktem Östriol

Für die direkte Plasmaöstriolbestimmung durch Radio Immuno Assay mit Antiserum gegen 4-ABA-E_3: BSA wurden die entsprechenden 35 - 40 Plasmaproben wie folgt bearbeitet:
Die in Polypropylenreagenzröhrchen (12) vorbereiteten Plasmaproben zu je 50 µl wurden mit je 8000 µl Gelatinepuffer (25) verdünnt. Gelatinepuffer und Plasma wurden auf Rotomix (2) zwei Minuten gemixt. Von jeder auf diese Weise verdünnten Probe wurden dann, wieder zur Doppelbestimmung, je zwei Mal 100 µl in Glasteströhrchen (16) abpipettiert.

2.1.5. Wiederfindungstests

Für Recovery wurden für E_1, E_2 und Prog je 20 µl, für E_3 40 µl Originaltracer (27) zu 100 µl Gelatinepuffer (25) zugegeben und zwei Minuten auf Rotomix (2) gemixt. Von diesen Stammlösungen wurden vier Mal 10 µl mit Konstriktionspipetten (7) in vier Mal 100 µl Kontrollserum gegeben, welches wie die Plasmaproben in Polypropylenreagenzröhrchen (12) vorbereitet worden war, dann zwei Minuten gemixt auf Rotomix (2) und etwa zwölf Stunden über

Nacht inkubiert.

Als 100%-Werte wurden vier Mal vier Polyäthylenzählflaschen (17) mit je 10 ml Szintillationsflüssigkeit (23) gefüllt, 800 µl Gelatinepuffer (25) mit Eppendorfpipetten (6) zugegeben und je 10 µl der oben angegebenen Stammlösungen mit Konstriktionspipetten (7) zupipettiert. Die Zählflaschen (17) wurden sorgfältig mit Deckeln (18) verschlossen und bis zur Zählung zusammen mit Recovery in der Dunkelheit gelagert.

In jeden Assay gingen je Hormon vier der wie oben beschriebenen über Nacht inkubierten Seren für die Recovery ein. Sie wurden genau so behandelt wie die Plasmaproben bis zur Zugabe von 5,0 ml Äthanol (22).

Es folgte das Abpipettieren von viermal 1 ml Äthanol in vier Glasteströhrchen (16) mit Eppendorfpipetten (6), das Eindampfen im Vakuumschrank (3) zusammen mit den Proben, die Zugabe von 800 µl Gelatinepuffer (25) mit Eppendorfpipetten (6), eine Minute mixen auf Rotomix (2) und das anschließende Dekantieren in vorbereitete, mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (23) gefüllte Polyäthylenzählflaschen (17) und Lagerung bis zur Zählung bei Dunkelheit und Zimmertemperatur.

In Vorversuchen hatte es sich gezeigt, daß die Varianz der Recovery bei unterschiedlichen Plasmaproben sehr niedrig war (im Bereich der Innerassayvarianz unter 5%), sodaß im einzelnen darauf verzichtet wurde, bei jeder Probe eine individuelle Recovery zu verwenden. Die Re-

covery schwankte zwischen 96% und 100% und war im Verhältnis zur Innerassayvarianz zu vernachlässigen.

2.1.6. Kontrollen

Außer den Plasmaproben gingen in jeden Assay zwei Kontrollseren ein (Das Kontrollplasma bestand aus gepooltem Plasma von drei Schwangeren in der 40. Woche in der Eröffnungsperiode). Von diesem gepoolten Plasma waren in Vorserien durch Vielfachbestimmungen Mittelwerte der einzelnen Hormone bestimmt worden. Im einzelnen Assay wurden diese Kontrollseren an den Anfang und das Ende der Proben gestellt.
Die Innerassayvarianz betrug unter 5%, die Zwischenassayvarianz meist unter 10%, maximal bis zu 15%.

2.1.7. Standardverdünnungen

Für den Standard wurden folgende Konzentrationen durch Wägung der kristallinen Hormone (24) und über eine Verdünnungsreihe hergestellt und für die Assays in Gelatinepuffer (25) angesetzt:

E_1, E_2, E_3	10, 20, 50, 100, 200	pg/100µl
Cort., Prog	20, 50, 100, 200, 500, 1000	pg/100µl

Die markierten Hormone (27) waren nach Herstellungsvorschrift gelöst und dann in 25 ml Äthanol (22) überführt worden. Die Verdünnung wurde so gewählt, daß 100 µl

Tracerverdünnung ca. 10 000 Counts pro Minute ergaben:

2.1.8. Tracerverdünnungen

E_1	130 µl	Tracerlösung	pro	10 ml	Gelatinepuffer (25)
E_2	150 µl	"	"	10 ml	"
E_3	270 µl	"	"	10 ml	"
Prog	130 µl	"	"	10 ml	"

2.1.9. Antiserum verdünnungen

Die Antiseren (28) wurden folgendermaßen verdünnt:

E_1	1	:	20 000
E_2	1	:	6 000
E_3	1	:	1 700
Prog	1	:	1 700

2.1.10 Allgemeines Radioimmunoassayverfahren

Die Radioimmunoassays wurden nach einheitlichem Verfahren durchgeführt. Es kamen 100 µl Tracerlösung, 100 µl Antiserum lösung sowie 100 µl Standardlösung bzw. Probenextrakt in Gelatinepuffer, also einem Volumen von 300 µl zur Inkubation.

Die Inkubation wurde bei 4°C und über 16 Stunden durchgeführt. Zur Abstoppung wurde die dextran coated charcoal mit 0,5 ml der oben angegebenen Lösung verwendet. Die Inkubationszeit mit dextran charcoal betrug 15 Minuten, das Zentrifugieren dauerte 25 Minuten.

Die einzelnen Arbeitsgänge sind nachstehend detailliert beschrieben.

Der nun folgende Radio Immun Assay wurde gemäß nachstehender Tabelle mit Konstriktionspipetten (7) pipettiert:

3 x BG	800 µl GP			nach 16 h
6 x Tr	700 µl GP	+ 100 µl Tr		
3 x NS	200 µl GP	+ 100 µl Tr		+ 500 µl Ch
3 x 0	100 µl GP	+ 100 µl Tr	+ 100 µl As	+ 500 µl Ch
3 x 10	100 µl	"	"	"
3 x 20	vom ent-	"	"	"
3 x 50	sprechen-	"	"	"
3 x 100	den Stan-	"	"	"
3 x 200	dard	"	"	"
3 x 0	100 µl GP	"	"	"
2 x KS	je 100 µl	"	"	"
2 x 1	Proben	"	"	"
2 x 2	bzw. KS	"	"	"
2 x 3	wie vor-	"	"	"
usw.	bereitet	"	"	"
2 x KS		"	"	"

Die in der Tabelle verwendeten Abkürzungen bedeuten:

BG: back ground = Hintergrundstrahlung

Tr: Tracerverdünnung nach Tabelle

NS: non specific = unspezifische Bindungen

0: Konzentration = 0 pg / 100 µl

10, 20, 50, etc.: Standardkonzentrationen
10 pg / 100 µl, etc.

KS: wie Plasmaprobe verarbeitetes Kontrollserum

1, 2, 3, etc.: laufende Nummer der Proben, die die Hormone der ursprünglichen Plasmaproben enthalten. Die Hormone waren nach oben beschriebener Methode aus 100 µl Plasmawasser in 100 µl Gelatinepuffer überführt worden.

As: Antiserumverdünnung nach Tabelle

Ch: dextran coated charcoal

GP: Gelatinepuffer

Beim Nachweis von Progesteron entfällt die Standardkonzentration 10 pg / 100 µl. Dazu kommen die Konzentrationen 500 pg / 100 µl und 1000 pg / 100 µl.

Für eine möglichst exakte Konzentrationsbestimmung wurden im Assay Standard-, Tracer- und Antiserum lösungen mit Konstriktionspipetten (7) pipettiert. Abschließend erfolgte das Mixen sämtlicher Glasteströhrchen (16) 15 Sekunden auf dem Rotomix (2), Abdecken mit Parafilm (20) und Lagern im Kühlraum bei 4°C im Dunkeln.

Der Abstoppvorgang erfolgte nach 16-stündiger Inkubation im Kühlraum bei 4°C. Nachdem die dextran coated charcoal suspension (26) 20 Minuten mittels Magnetrührer (4) gerührt worden war, wurde unter Zeitkontrolle schnell fortlaufend je 500 µl Charcoal (26) in die entsprechenden Röhrchen mit der exakt eingestellten Repetierspritze

(9) pipettiert, es folgte kurzes Mixen auf Rotomix (2) und 15-minütige Inkubation in auf 4°C vorgekühlten Zentrifugenblöcken.
Danach wurde in der ebenfalls auf 4°C vorgekühlten Zentrifuge (1) 25 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, anschließend in vorbereitete, mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (23) gefüllte Polyäthylenzählflaschen (17) dekantiert, sorgfältig mit Deckeln (18) verschlossen, von Hand gemixt und vor dem Zählen 24 Stunden in der Dunkelheit gelagert.

Das Zählen erfolgte im Counter (29). Es schloß sich die Auswertung auf Tischcomputer (30) mit R I A Rechenprogramm nach dem logit log Verfahren an. Kontrolle und Vergleich der Assays erfolgte durch Plotterausdruck (31) der Standardkurven und deren Daten. Ausrechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen und Korrelationen erfolgte ebenfalls auf Tischcomputer (30).

Die einzelnen Schritte dieser Methode waren in mehrmonatigen Vorserien ausgearbeitet worden.

2.2. Material

2.2.1. Laborgeräte

(1) Zentrifuge (Typ 5912, Heraeus Christ GmbH, Osterode - Harz, Deutschland)

(2) Rotomix (No. 34524 - 200, Cenco Instrumente MIJ. N.V., Breda, Niederlande)

(3) Vakuumschrank (Typ VT 5042 EK, Heraeus Christ GmbH, Osterode - Harz, Deutschland)

(4) Magnetic stirrer (Cat. No 34521, Cenco Instrumente MIJ.N.V., Breda, Niederlande)

(5) Eppendorfzentrifuge (No 3200, Eppendorf Gerätebau Netheler & Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland)

(6) Eppendorfpipetten (Eppendorf Gerätebau Netheler & Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland)

(7) Konstriktionspipetten (H. E. Pedersen, Dänemark)

(8) Zytopipetten (10 : 1/5, Bühler, Tübingen, Deutschland)

(9) Repetierspritzen (2 ml, 4950, Pharmacia, Frankfurt - Main, Deutschland)

(10) Kanülen (Nr. 2, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)

(11) Polystyrolröhrchen (No 105 / 16 S, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)

(12) Polypropylenreagenzröhrchen (No 105 / 16 SL, Art. No 513, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)

(13) Reagiergefäße Test Tubes (No 39 / 10 A, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)

(14) Eindrückstopfen (No 146, Art. No 116, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)

(15) Pipetten Tips (No 72/9 blau, No 52/9 gelb, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)

(16) Glasteströhrchen zu Zellwaschzentrifuge (75 x 12mm, Wand 060mm, Merz & Dade GmbH, München, Deutschland)

(17) Polyäthylenzählflaschen (714, Zinsser, Frankfurt - Main, Deutschland)

(18) Verschlüsse zu 17 (714 1 B, Zinsser, Frankfurt - Main, Deutschland)

(19) Spezialstopfen zu 16 (Nr. 3, Greiner, Nürtingen, Deutschland)

(20) Laboratory Film (Parafilm "M", American Can Company, Dixie / Maraton, Greenwich, USA)

2.2.2. Chemikalien und Lösungsmittel

(21) Diäthyläther zur Analyse (Art. 921, Merck, Darmstadt, Deutschland)

(22) Äthanol abs. zur Analyse (Art. 972, Merck, Darmstadt, Deutschland)

(23) Szintillationsflüssigkeit (Unisolve 1, Koch-Light Laboratories LTD, Colnbrook Bucks, England)

(24) Kristalline Steroide:

Estrone 1, 3, 5 (10)-estratrien-3-01-17-one

E 2300

Estradiol 17 ß 1,3,5(10)-estratrien-3, 17 ß - diol

E 950

Estriol 1,3,5(10)-estratrien-3, 16 a, 17 ß - triol

E 2600

Progesterone (4-pregnen-3, 20 - dione)

Q 2600

Cortisol (4-pregnen- 11 ß, 17 a, 21 triol - 3,

20 - dione) Q 3880

(Steraloids, Pawling, N.Y., USA)

Lösungen für Radioimmunoassays:

(25) Gelatinepuffer 0,1 %

Herstellung aus Stammlösungen, welche bei 4°C aufbewahrt werden müssen; Verwendung von destilliertem Wasser.

Stock A 68,99 g $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ zur Analyse (Art. 6346, Merck, Darmstadt) auffüllen auf 1000ml

Stock B 17,8 g $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ zur Analyse (Art. 6580, Merck, Darmstadt) auffüllen auf 1000ml

Stock C 61,36 g NaCl krist. zur Analyse (Art. 6004, Merck, Darmstadt) auffüllen auf 1000ml

Jeder Stocklösung wird pro Liter 1 mg Thiomersal (Art. 11375, Serva Feinbiochemica, Heidelberg, Deutschland) zugegeben.

In einen 1-Liter-Meßkolben werden gegeben: 1 g Gelatine reinst (Art. 22151, Serva Feinbiochemica, Heidelberg, Deutschland), 1 mg Thiomersal (wie oben) sowie 6,6 ml Stock A, 66,7 ml Stock B und 133,3 ml Stock C. Es wird auf 1000 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Das homogene Auflösen erfolgt im Wasserbad bei 30°C. Nach dem Abkühlen wird der Puffer bei 4°C gelagert.

(26) Dextran coated charcoal

In einem 500 ml - Becherglas werden 2,5 g Norit A (Art. 30890, Serva Feinbiochemica, Heidelberg, Deutschland) und 0,25 g Dextran T - 70 (Pharmacia fine chemicals, Upsala, Schweden) mit 0,1%-igem Gelatinepuffer (25) aufgefüllt, die Suspension wird zwei Stunden mit Magnetrührer gerührt und anschließend bei 4°C gelagert.

2.2.3. Markierte Hormone (Tracer)

(27)

		Best.-Nr.	Firma	Menge
Estrone	2,4,6,7-^{3}H(N)	NET 319	NEN	250µCi
Estradiol	2,4,6,7-^{3}H(N)	NET 317	NEN	250µCi
Estriol	2,4,6,7-^{3}H(N)	NET 410	NEN	250µCi
Progesterone	1,2-^{3}H	NET 208	NEN	250µCi
Cortisol	1,2,6,7-^{3}H(N)	TRK.407	Amersham	250µCi

(NEN, New England Nuclear, Boston, Massachusetts, U S A;
Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland)

2.2.4. Antiseren

(28) Eigene Antiseren in Anlehnung an Methode von Gay Abraham, modifiziert nach Friedrich et al(1974):

Estron	Estron -6- carboxyoxin: BSA als Antigen
Estradiol	Estradiol-6-carboxyoxin:BSA als Antigen
Progesterone	6-B-Hydroxyprogesteron-6-hemisuccinat: BSA als Antigen

Bezogene Antiseren :

Estriol	Estriol -4- ABA: BSA als Antigen (Goebelsmann)
Cortisol	Cortisol -21- hemisuccinat: BSA als Antigen (rabbit Nr. 38 Veczsei)

Prolaktinbestimmung:
Prolaktin Kit VLS (No 1, NIH, Bethesda, U S A)

2.2.5. Geräte zur Zählung und Auswertung

(29) Counter (uso cap / 300, Mod 6868, Ser ASD 1077, Teletype Corporativ, Mod 33 TY, nuclear chikago, U S A)

(30) Tischcomputer (9810 A, Hewlett & Packard, Böblingen, Deutschland)

(31) Plotter Calculator (9862 A, Hewlett & Packard, Böblingen, Deutschland)

Die Durchführung der Prolaktinbestimmungen erfolgte routinemäßig im R I A - Labor der Klinik mittels Serono Tracer plus Kit VLS No 1 (NIH).

Cortisol wurde ebenfalls routinemäßig im R I A - Labor der Klinik bestimmt.

Zählung und Berechnung der beiden letztgenannten Hormone wurden so durchgeführt wie oben für die anderen Hormone beschrieben.

3. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden von 200 Geburten mütterliches Venenblut, Nabelarterien- und Nabelvenenblut bestimmt.

In der Zeit vom Juli 1974 bis Dezember 1975 wurden diese Proben in der genannten Weise gesammelt und aufbewahrt. Der weitaus größte Teil dieser Proben stammt von Geburten, die aus organisatorischen und personellen Gründen während der normalen Arbeitszeit, d.h. etwa zwischen 7^{00} und 16^{00} Uhr, vonstatten gingen. Denn man wollte von diesen Proben möglichst viele klinische Daten erhalten, unter anderem die Messung des Säuren-Basen-Status. Es ist ja bekannt, daß die Geburten über den Tag statistisch gleichmäßig verteilt sind, und somit über einen größeren Zeitraum keine statistische Häufung irgendwelcher Art zu bestimmten Tageszeiten stattfindet.

3.1. Auswahl der einzelnen Kollektive

Zu den einzelnen Proben wurden die entsprechenden Geburtsjournale studiert und einheitlich die Daten ausgewertet und gelistet. Die Charakterisierung der einzelnen Kollektive erfolgte dann an Hand dieser Listen.

Das Normalkollektiv wurde nach folgenden strengen einheitlichen Kriterien ausgewählt:
Spontanpartus 39. - 41. Woche, keine Erkrankungen von Mutter und Kind, apathologischer perinataler Verlauf, keine Wehenmittel, keine Analgetika (Dolantin ^{R}), PH der Nabelarterie über 7,25 (im Mittel 7,31), eine Minute APGAR 8 und darüber.

Das Azidosekollektiv wurde entsprechend durch einen PH - Wert unter 7,25 ausgewählt, wobei alle anderen Werte dem Normalkollektiv entsprachen.

Ferner wurde ein Kollektiv von Geburtseinleitung mittels Syntocinoninfusion untersucht, zum anderen ein Kollektiv mit Gabe von Analgetika in einem für den Partus noch wirksamen Zeitintervall, sowie ein Kollektiv Geburtseinleitung mittels Syntocinon und Analgetikagabe.

Weiter wurde unterschieden zwischen Geburten, welche mit Forceps oder Vakuumextraktion beendet wurden. Das Kollektiv der Fälle mit Sectio caesarea wurde ebenfalls aufgelistet. Fernerhin wurden alle Fälle zusammengestellt mit EPH Gestose der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft.

Bei einem Teil der Proben (50 fortlaufende Nummern) wurde in der Laborroutine das Prolaktin bestimmt. Die Aufteilung dieses Kollektivs erfolgte entsprechend den oben angegebenen Kriterien.

3.2. Tabellen

Im folgenden sind auf den Tabellen die Daten der verschiedenen Hormone bei den einzelnen Kollektiven angegeben.

Tabelle I gibt die klinischen Daten des Normalkollektives und des Azidosekollektives wieder wie Kindsgewicht, Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode, PH - Wert der Nabelarterie, Plazentagewicht, Körpergewicht und Größe der Mutter.

In Tabelle II sind die Hormonwerte für Cortisol, freies E_1, E_2, E_3, konjugiertes (immunoreaktives E_3 gegen 4 - ABA E_3 Antigen) sowie Progesteron für das mütterliche Venenblut aufgelistet.

Tabelle III zeigt beim gleichen Normalkollektiv die genannten Hormonwerte für Nabelarterie und Nabelvene. In der ersten Zeile ist jeweils der Mittelwert $\pm$ Standardfehler angegeben, und in der zweiten Zeile der Medianwert mit 10% und 90% Werten.

Am gleichen Normalkollektiv wurde in Tabelle IV nach dem Geschlecht des Kindes aufgeteilt. Bei den Wertepaaren zu den einzelnen Hormonen bedeutet die obere Angabe den Wert für die männlichen Neugeborenen.

Tabelle V zeigt das Hormonprofil beim Azidosekollektiv. Gegenüber stehen sich Mittelwerte mit Standardfehlern sowie Medianwerte mit 10% und 90% Werten.

Beim Azidosekollektiv wurden in Tabelle VI die Geschlechtsunterschiede berücksichtigt, da die Zusammensetzung nicht gleichmäßig war. Es waren mehr Jungen mit längerer Austreibungsperiode.

In Tabelle VII wurden die Hormonwerte bei Geburtseinleitung mittels Syntocinontropf gezeigt.
Tabelle VIII beschreibt die Auflistung der Werte für Patientinnen mit EPH - Gestose.
In Tabelle IX und X sind die Cortisolwerte für unterschiedlichen Geburtsablauf im Vergleich aufgelistet. Jeweils Mittelwerte und Standardfehler, darunter die Medianwerte mit 10% und 90% Grenzwerten im Vergleich.
In Tabelle XI ist das Hormonprofil von dem Teil des Normalkollektives angegeben, bei dem zusätzlich das Prolaktin bestimmt wurde.
Tabelle XII gibt die unterschiedlichen Prolaktinwerte bei einzelnen Geburtsabläufen wieder.
Tabelle XIII zeigt die Hormonwerte bei dem EPH-Gestosekollektiv der Prolaktinserie .

Klinische Daten

		Normal	Azidose
Kindsgewicht	♂	3340 ± 76,0	3401 ± 123
	♀	3417 ± 97,2	3242 ± 197
E P (min)		396 ± 36,5	540 ± 63,7
		317 ± 40,7	535 ± 88,9
A P (min)		14,7 ± 1,5	26,3 ± 5,45
		13,8 ± 2,9	67,5 ± 23,5
P H (NA)		7,317 ± 0,012	7,136 ± 0,013
		7,302 ± 0,014	7,126 ± 0,027
Plazentagewicht		588,3 ± 26,8	587,5 ± 24,76
		620 ± 36,3	583 ± 39,8
Körpergewicht			
Mutter (kg)		67,6 ± 1,52	79,4 ± 1,64
		72,1 ± 2,55	72,3 ± 1,86
Körpergröße			
Mutter (cm)		161,4 ± 1,18	164,0 ± 1,32
		163,8 ± 1,65	164,3 ± 1,81

Tabelle I

Hormonprofil bei Partus: Normalkollektiv

	MVB
Cortisol	835 ± 28
	595 - 821 - 1067
E_1	11,2 ± 0,97
	5,7 - 9,3 - 17,2
E_2	24,5 ± 1,45
	14,5 -22,3- 36,5
E_3	11,2 ± 1,19
	6,0 - 10,2- 16,4
E_{3di}	68,4 ± 14,6
	24,0 - 48,2 - 108,7
Prog	134 ± 16
	71,- 108 - 179

(Werte in ng/ml; $\bar{x}$ ± SEM; 10% - Median - 90%; n = 40)

Tabelle II

Hormonprofil bei Partus: Normalkollektiv

	NA	NV
Cortisol	327 ± 16	355 ± 14
	225 - 325 - 466	240 - 353 - 508
E_1	4,0 ± 0,31	18,8 ± 1,23
	2,1 - 3,5 - 6,3	9,3 - 18,0 - 28,4
E_2	1,72 ± 0,14	7,4 ± 0,59
	0,71 - 1,66- 2,93	3,6 - 6,61- 11,8
E_3	10,6 ± 1,23	56,0 ± 5,1
	2,7 - 9,8 - 20,8	21,7 -43,7 - 107
E_{3di}	684 ± 46	782 ± 56
	507 - 646 - 905	568 - 714 - 1047
Prog	191 ± 10	458 ± 29
	124 - 179 - 272	306 - 417 - 661

(Werte in ng/ml; $\bar{x}$ ± SEM; 10% - Median - 90%; n = 40)

Tabelle III

Normalkollektiv: Geschlechtsunterschiede

		NA	NV
Cortisol	♂	325 ± 20,3	343 ± 18,4
	♀	325 ± 23,1	366 ± 24,3
E_1		4,19 ± 0,44	19,7 ± 1,78
		3,73 ± 0,36	17,7 ± 1,65
E_2		1,78 ± 0,19	7,41 ± 0,72
		1,64 ± 0,17	7,41 ± 1,02
E_3		12,1 ± 1,73	60,3 ± 6,56
		8,49 ± 1,15	50,1 ± 7,61
E_{3di}		667 ± 32,7	548 ± 53,4
		781 ± 84,6	836 ± 121
Prog		201 ± 13,9	466 ± 42,5
		177 ± 11,6	444 ± 40,7

(Werte in ng/ml; $\bar{x}$ ± SEM; ♂n = 23; ♀n = 17)

Tabelle IV

Hormonprofil bei Azidose

	$\bar{x}$	±	SEM	10%	Median	90%
MVB:						
Cortisol	985	±	52	634	910	1438
E_1	10,6	±	1,24	4,0	9,58	18,4
E_2	17,7	±	1,53	5,5	19,9	28,0
E_3	5,7	±	0,46	3,3	5,43	8,7
E_{3di}	40,2	±	5,3	13,1	35,3	85
Prog	92	±	8,2	37,5	92,4	162
NA:						
Cortisol	500	±	34	270	448	801
E_1	8,4	±	1,38	2,1	5,3	17,7
E_2	4,8	±	0,78	1,2	2,97	10,4
E_3	22,5	±	4,0	5,2	15,1	53
E_{3di}	873	±	92	539	730	1208
Prog	358	±	32,7	152	348	576
NV:						
Cortisol	508	±	30,8	326	481	665
E_1	29,1	±	3,4	8,54	25,2	53
E_2	13,9	±	1,43	4,5	11,4	22,3
E_3	76,2	±	10	21,2	65,7	155
E_{3di}	950	±	89,5	544	771	1568
Prog	717	±	50	303	743	1080

(Werte in ng/ml; n = 29)

Tabelle V

Azidosekollektiv: Geschlechtsunterschiede

	NA	NV
Cortisol	461 ± 37,6	412 ± 40,7
	558 ± 57,1	603 ± 47,9
E_1	5,96 ± 1,11	22,9 ± 3,47
	12,1 ± 2,51	37,9 ± 5,86
E_2	4,33 ± 0,99	12,7 ± 2,0
	5,66 ± 1,2	15,4 ± 2,0
E_3	19,1 ± 4,77	65,3 ± 10,7
	26,9 ± 5,48	91,5 ± 14,5
E_{3di}	853 ± 89,3	820 ± 130
	901 ± 155	989 ± 138
Prog	308 ± 31,5	633 ± 61,1
	431 ± 57,6	835 ± 75,1

(Werte in ng/ml; x ± SEM; n = 17, n = 12)

Tabelle VI

Steroidprofil nach Syntocinoneinleitung

MVB:			
Cortisol	820	±	52,7
E_1	11,8	±	1,49
E_2	18,6	±	2,05
E_3	7,09	±	0,62
E_{3di}	47,4	±	5,17
Prog	99,8	±	7,91
NA:			
Cortisol	393	±	35,9
E_1	4,12	±	0,48
E_2	2,06	±	0,34
E_3	11,7	±	1,55
E_{3di}	675	±	39,6
Prog	276	±	29,7
NV:			
Cortisol	390	±	33,8
E_1	21,8	±	2,59
E_2	8,42	±	1,06
E_3	59,1	±	7,6
E_{3di}	744	±	50,7
Prog	564	±	41,5

(Werte in ng/ml; $\bar{x} \pm$ SEM; n = 30)

Tabelle VII

Steroidprofil bei EPH - Gestose

MVB:			
Cortisol	735	±	50,6
E_1	9,94	±	1,25
E_2	17,6	±	1,98
E_3	6,97	±	0,78
E_{3di}	39,6	±	5,15
Prog	105	±	11,6
NA:			
Cortisol	346	±	24,3
E_1	5,52	±	1,03
E_2	2,74	±	0,49
E_3	15,7	±	2,99
E_{3di}	723	±	53,3
Prog	299	±	24,8
NV:			
Cortisol	340	±	23,7
E_1	18,7	±	2,39
E_2	8,19	±	1,08
E_3	61,5	±	7,8
E_{3di}	756	±	54
Prog	572	±	38

(Werte in ng/ml; $\bar{x} \pm$ SEM; n = 36)

Tabelle VIII

Cortisol bei unterschiedlichem Geburtsablauf

Kollektiv:	MVB
Normal	835 ± 28
	595 - 821 - 1067
Azidose	985 ± 52
	634 - 910 - 1498
E P H	735 ± 50
	411 - 703 - 1113
VE + Forceps	995 ± 52
	700 - 993 - 1402
Sectio	568 ± 45
	368 - 546 - 839
Syntocinon	819 ± 52
	411 - 783 - 1133
Syntocinon + Dolantin	890 ± 33
	577 - 843 - 1189
Dolantin	968 ± 52
	659 -1006 - 1197

(Werte in ng/ml; $\bar{x} \pm$ SEM; 10% - Median - 90%)

Tabelle IX

Cortisol bei unterschiedlichem Geburtsablauf

Kollektiv.	NA	NV
Normal	327 ± 16	355 ± 14
	225 - 325 - 466	240 - 353 - 508
Azidose	500 ± 34	508 ± 30
	270 - 448 - 801	326 - 481 - 665
E P H	346 ± 24	340 ± 23
	223 - 329 - 525	130 - 360 - 536
VE + Forceps	452 ± 33	497 ± 36
	270 - 474 - 626	284 - 476 - 662
Sectio	299 ± 30	293 ± 26
	112 - 308 - 446	123 - 314 - 442
Syntocinon	393 ± 35	390 ± 33
	228 - 362 - 599	203 - 367 - 610
Synt. + Dolantin	400 ± 21	387 ± 19
	216 - 379 - 626	217 - 390 - 574
Dolantin	392 ± 26	424 ± 20
	239 - 388 - 588	304 - 401 - 600

(Werte in ng/ml; x ± SEM; 10% - Median - 90%)

Tabelle X

Prolaktin Serie: Hormonprofil beim Normalkollektiv

MVB:			
Cortisol	887	±	56,9
E_1	10,1	±	0,87
E_2	24,9	±	2,44
E_3	11,2	±	1,05
E_{3di}	58,7	±	8,7
Prog	120	±	8,0
Prol	205	±	21
NA:			
Cortisol	342	±	29,3
E_1	4,55	±	0,63
E_2	1,98	±	0,26
E_3	13,8	±	2,39
E_{3di}	700	±	51,9
Prog	215	±	18,1
Prol	347	±	22,3
NV:			
Cortisol	361	±	18,4
E_1	20,6	±	2,65
E_2	7,91	±	0,85
E_3	63,2	±	9,15
E_{3di}	760	±	58,9
Prog	508	±	53,9
Prol	361	±	17,5

(Werte in ng/ml; $\bar{x} \pm$ SEM; n = 11)

Tabelle XI

Prolaktin bei Partus

Kollektiv:	MVB	NA	NV
Normal	205 ± 21	346 ± 22	361 ± 17
EPH-Gestose	199 ± 39	424 ± 46	429 ± 52
Azidose	114 ± 27	328 ± 32	348 ± 43
VE + Forceps	139 ± 27	391 ± 47	387 ± 43
Syntocinon	234 ± 34	408 ± 33	416 ± 38
Synt.+Dolantin	139 ± 16	376 ± 25	383 ± 27
Dolantin	167 ± 21	355 ± 64	373 ± 55

(Werte in ng/ml; $\bar{x}$ ± SEM)

Tabelle XII

Prolaktin Serie: Hormonprofil bei EPH - Gestosen

MVB:			
Cortisol	926	±	99
E_1	10,7	±	3,87
E_2	16,2	±	2,9
E_3	7,49	±	0,71
E_{3di}	58,5	±	13,2
Prog	119	±	14
Prol	199	±	39,9
NA:			
Cortisol	355	±	56,8
E_1	27,8	±	9,72
E_2	10,6	±	3,72
E_3	71,4	±	11,7
E_{3di}	656	±	27,5
Prog	785	±	56,2
Prol	424	±	46,3
NV:			
Cortisol	377	±	38,5
E_1	8,38	±	3,87
E_2	3,74	±	1,7
E_3	18,7	±	5,47
E_{3di}	637	±	47,5
Prog	406	±	49,6
Prol	429	±	52,4

(Werte in ng/ml; $\bar{x} \pm$ SEM; n = 5)

Tabelle XII

4. DISKUSSION

Wie Lauritzen (1973) gezeigt hat, lassen sich aus den von uns bestimmten Hormonen Rückschlüsse auf die Funktion der mütterlichen und kindlichen Nebennierenrinde sowie auf die Funktion der Plazenta ziehen, wobei Östriolvorstufen zu 90% aus der kindlichen Nebennierenrinde stammen, Progesteronvorstufen überwiegend aus dem mütterlichen Organismus, während Östriol- und Östradiolvorstufen etwa je zur Hälfte von Mutter und Kind stammen und als plazentarer Parameter gelten. Dies unterstreichen Lehmann und Strecker (1976), die nach intraamnialer Injektion des markierten Östrogenprecursors DHEA-S einen starken Anstieg der Östrogene, vor allem des Östriols, beobachten.

Bei der Untersuchung von E_1 ergaben sich mit den von Kenny et al (1973) gefundenen Werten im mütterlichen Venenblut und in der Nabelvene eine gute Übereinstimmung, während die Werte der Nabelarterie bei uns deutlich niedriger lagen. Dies könnte möglicherweise mit Fehlern bei der Blutabnahme zusammenhängen. In unserem Untersuchungskollektiv wurden von ein und derselben gut eingearbeiteten medizinisch-technischen Assistentin die Proben gewonnen und es bestand zusätzlich noch über die Blutgasanalyse und deren Beurteilung ein Ausschluß von Verwechslungen.

Tulchinsky (1973) hat bei seinen Versuchen ähnliche Werte

festgestellt mit derselben großen Differenz zwischen Arterie und Vene, was unsere Behauptung von vorhin unterstützt, ebenso haben auch Loriaux et al (1972) und Sarda und Gorwill (1975) Werte, die den unseren entsprechen. Die Nabelvenenwerte für E_1 von Antonipillai und Murphy (1976) sind 1/3 niedriger, die Nabelarterienwerte dafür 1/3 höher. Auch hier erhebt sich wieder die Frage nach der exakten Blutabnahme.
Fischer-Rasmussen (1974) stellte bei seinen Versuchen fest, daß bei Mädchen die Plasmakonzentration von E_1 im mütterlichen Venenblut doppelt so hoch ist wie bei Knaben. Dies konnte durch unsere Versuche nicht bestätigt werden. Wahrscheinlich hängt dies mit der Größe des Kollektivs zusammen. Ein Hinweis, wie die Werte und klinischen Daten bei geringen Fallzahlen divergieren können, zeigt sich besonders eindrücklich anhand unseres Azidosekollektives.

Die Werte von E_2, untersucht von Klopper und Shaaban (1974), zeigten eine gute Übereinstimmung, wobei sich E_2 als relativ konstanter Parameter erwies, während Prog. stärkeren Schwankungen unterlag. Dies könnte ein Hinweis für die wechselnde Wehenbereitschaft des Uterus am Ende der Schwangerschaft sein, im Zusammenhang mit dem wechselnden Verhältnis Prog : E_2.
Tulchinsky und Korenmann (1971) hatten ähnliche Werte angegeben. Sie stellten keine Abhängigkeit von der Tageszeit oder Orthostase fest. Bei kindlichem Streß stellten sie eine Abnahme des mütterlichen E_2-Spiegels fest.

Dies wäre möglicherweise erklärbar über eine Hemmung der plazentaren E_2-Synthese, unter dem Einfluß von ACTH, eventuell der Glucocorticoide, oder aber auch dem E_3 oder den Vorstufen dieser Steroide aus der kindlichen Nebennierenrinde. Dies stände im Einklang mit den Befunden beim Azidosekollektiv, bei dem die E_2-Spiegel niedriger, jedoch die anderen genannten Hormone beim Kind höher sind als beim Normalkollektiv.
Cousins et al (1977), Tulchinsky (1973), Loriaux et al (1972) und Sarda und Gorwill (1975) hatten ähnliche Werte angegeben, während bei Kenny et al (1973) die Differenz zwischen Nabelarterie und Nabelvene wieder viel zu gering angegeben wurde, was wiederum die Frage nach der schon bei E_1 erwogenen exakten Blutabnahme erhebt.

Bei der Bestimmung von E_3 wurde das von Katagiri et al (1974) angegebene Antiserum benützt, (das uns freundlicherweise von Herrn Professor Goebelsmann für die Messung zur Verfügung gestellt wurde). Dieses Antiserum reagiert sowohl mit freiem E_3, dann aber auch sehr stark mit dem an 3-Stellung sulfatierten als auch glucuronisierten E_3, während es mit allen anderen E_3-Derivaten nur eine sehr geringe Kreuzreaktion zeigt. Dies heißt, daß wir mit unserem E_3 direkt Ansatz zusätzlich zum freien E_3 das E_3-3-Sulfat und E_3-3-Glucuronid bestimmt haben. Unsere Werte lagen allerdings bei mütterlichem Blut etwas niedriger, was vielleicht durch den Abfall von E_3 in den letzten

Stunden vor Partus bedingt sein könnte, wie ihn Tatra et al (1976) sowie Okada et al (1974) beschrieben haben, und wie wir auch bei eigenen Untersuchungen festgestellt haben (Göser und Mitarbeiter 1977 : E_3 zu Beginn der Eröffnungsperiode im mütterlichen Venenblut 15,6 ± 4,0ng/ml, bei Partus 11,2 ± 1,1ng/ml für ein Normalkollektiv).
Auch die von Goebelsmann et al (1975,1973) angegebenen Werte lagen etwas höher, wahrscheinlich aus demselben Grund, da sie weitgehend dieselbe Methode benützten. Dabei stellten sie fest, daß das freie E_3 etwa 9% vom gesamten E_3 (freies E_3mit allen Konjugaten) und etwa 20% des von uns bestimmten E_3direkt, von Goebelsmann et al (1975) immunoreaktives E_3 benannte, im mütterlichen Venenblut darstellt, was in sehr guter Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen steht.
Die von Effer et al (1973) bestimmten Werte für E_3 zeigten keine Übereinstimmung, sie lagen deutlich höher, sowohl in dem Nabelvenenblut, dem Nabelarterienblut als auch im mütterlichen Venenblut, während wiederum Sarda und Gorwill (1975) im mütterlichen Venenblut sehr gut übereinstimmten, die Nabelschnurwerte bei uns aber sehr viel niedriger lagen. Dazu ist zu sagen, daß E_3 eine sehr große physiologische Streuung zeigt und die Fallzahl bei diesen Bestimmungen meist sehr niedrig ist.
Die von Künzig und Geiger (1973) gefundenen Werte waren etwas höher als die eigenen. Sie fanden im Einklang mit Tatra et al (1976) keine Abhängigkeit des E_3-Spiegels von

der Tageszeit, während Goebel und Kuss (1874) sowie Townsley et al (1973) deutliche Tagesschwankungen von E_3 nachweisen konnten, mit den niedrigsten Werten um etwa 8^{00}Uhr und den höchsten um etwa 20^{00}Uhr. Die Abhängigkeit der Schwankung des Östriols ist durch die Tageszeitschwankung des kindlichen ACTH im Gefolge der tageszeitlichen Schwankungen des mütterlichen Cortisolspiegels erklärt (Reck et al, 1977).

Wilkinson et al (1972) bestimmten das freie Östriol mittels Ätherextraktion. Ihre Werte entsprechen den unsrigen. Goebel und Kuss (1974) fanden bei der Überprüfung der Östriolbestimmung mittels Ätherextraktion und einem Antiöstriol-C-6-Konjugat Antiserum, wie es auch von uns benützt wurde, eine genügende Spezifität dieser Methode heraus. Ihre Werte lagen etwas über unseren eigenen Werten.

Sakakini et al (1977) versuchte mittels des E_3-Spiegels die Schwangerschaftsdauer auf $\pm$ eine Woche genau festzulegen. Dies erscheint bei der nachgewiesenen großen physiologischen Schwankungsbreite von E_3 sehr fragwürdig. Ihre Werte lagen etwa 40% höher, wahrscheinlich bedingt durch eine unspezifische Methode und den Auswahlkriterien für das Normalkollektiv.

Podoba et al (1973) zeigen, daß freies E_3 und 16-konjugiertes E_3 am Ende der Schwangerschaft sehr viel stärker ansteigen als E_3-3-Konjugate. Dies wäre eine Erklärung

für die bei vielen Autoren bestimmten höheren Werte für freies E_3, die vielleicht einen weniger spezifischen Antikörper benützt haben, der in höherem Maße das stark angestiegene E_3-16 Glucuronid mitgemessen hat.
Masson (1973) stellte fest, daß bei unkomplizierten Zwillingsschwangerschaften die freien E_3-Werte etwa doppelt so hoch sind wie bei einfacher Schwangerschaft, bei uns ergab sich dafür kein Hinweis. Aber bei nur zwei Fällen von Zwillingsschwangerschaften, die außerdem nicht völlig normal verliefen, ist unser Ergebnis nicht beurteilbar.
Fischer-Rasmussen (1974) stellte keine Geschlechtsunterschiede des freien E_3 im mütterlichen Venenblut fest, was wir bestätigen können.
Cousins et al (1977) fanden sehr ähnliche Progesteronwerte in Übereinstimmung mit Klopper und Shaaban (1974) und Booth und Garf (1974). Außerdem stellten sie fest, daß der Progesteronspiegel bei Frühgeburtsbestrebungen, vorzeitigem Blasensprung und vorzeitiger Plazentalösung signifikant niedriger ist als bei normaler Geburt. Die Autoren stellten keine Veränderung des Progesteron mit Beginn der Wehen fest.
Hagemenas und Kittinger (1973) stellten fest, daß der Progesteronspiegel im Nabelvenenblut sehr viel höher ist als im Nabelarterienblut. Während die Konzentration in männlichen und weiblichen Nabelvenen als identisch gefunden wurde, fanden sie bei weiblichen Feten eine

signifikant höhere Differenz zwischen Nabelvenen- und Arterienblut. Die eigenen Ergebnisse stimmen mit Hagemenas und Kittinger (1973) überein, wohingegen für die deutlich erhöhte Differenz zwischen Nabelvenen- und Arterienblut bei weiblichen Feten bei uns keine Unterschiede gefunden wurden. Bei der geringen Fallzahl oder eventuell bedingt durch die Auswahl des Kollektives mag dieses Ergebnis zufällig gewesen sein.

Auch Effer et al (1973) fanden eine signifikante Differenz zwischen Nabelvenen- und Arterienblut, aber ebenso wie die erstgenannten hatten auch Antonipillai und Murphy (1976) wesentlich höhere Werte, was mit der hohen Spezifität unseres Antikörpers möglicherweise erklärbar ist.

Spellacy et al (1975) geben eine signifikante Korrelation zwischen dem mütterlichen Progesteronspiegel und dem Plazentagewicht an ($p < 0{,}001$), ihre Werte entsprechen unseren. Zum Kindsgewicht oder zum Kindsgeschlecht wurde keine Korrelation gefunden.

Die von Aubert et al (1974) angegebenen Werte des Prolaktin sind etwas niedriger als die von uns gefundenen Werte, während sich mit anderen Autoren (Tyson und Friesen (1973), Schmidt-Gollwitzer und Saxena (1975) und Schenkert et al (1975)) eine gute Übereinstimmung ergab.

Die von Bellmann (1977) sowie Aubert et al (1974) festgestellte Tatsache, daß im kindlichen Nabelschnurblut höhere Prolaktinkonzentrationen herrschen als im mütterlichen Blut, läßt sich wohl damit erklären, daß der Foet während der Schwangerschaft Prolaktin bildet.

Von Flückiger (1977) wird festgestellt, daß die Prolaktinsekretion durch viele Neuroleptika, Antidepressiva, Östrogene, Histaminantagonisten und Antihypertonika gesteigert wird. Da bei dem Foetus das dopaminerge Kontrollsystem des Prolaktin noch nicht ausgereift ist, läßt sich daraus der hohe Prolaktinspiegel im kindlichen Nabelschnurblut bei unseren Fällen mit EPH - Gestose vielleicht erklären, bei denen die Mutter wahrscheinlich Antihypertonika erhalten hat.

Knapstein und Mitarbeiter (1975) geben bei ihren Untersuchungen insgesamt etwas niedrigere Cortisolwerte an, bei der gleichen Methode (Veczsey).
Möglicherweise ist dies durch das kleine Kollektiv, durch differenziert ausgesuchte Fälle bedingt beziehungsweise durch eine andere Art der Geburtsleitung.
Sie fanden zwischen Cortisol im mütterlichen Blut und in der Nabelarterie keine Abhängigkeit, ebensowenig hatten Geburtsgewicht, Eröffnungsperiode und

Austreibungsperiode einen Einfluß auf die Höhe des Cortisolspiegels in der Nabelarterie.

Glass et al (1973) zeigten, daß heroinsüchtige Frauen bei Geburt stark erniedrigte Cortisolwerte aufwiesen, deren Kinder aber praktisch identische Werte mit Kindern nichtsüchtiger Frauen hatten. Das scheint ein Hinweis auf die Dämpfung der hypophysären ACTH-Ausschüttung durch Heroin zu sein.

Kauppila et al (1974) fanden eine Korrelation zwischen Cervixweite und ACTH-Werten sowie Cortisolwerten. In unserem Kollektiv läßt sich ebenfalls eine geringfügige Korrelation für die Korrelation der Cortisolwerte mit der Dauer der Eröffnungsperiode finden. Im wesentlichen jedoch kommt es in der Austreibungsperiode zu den hohen Cortisolwerten. Deshalb findet sich auch für die Austreibungsphase eine hohe Korrelation zwischen Dauer der Austreibungsperiode und den Cortisolwerten. Die Dauer der Austreibungsperiode geht nach der klinischen Erfahrung unmittelbar der Anstrengung der Kreißenden bei der Geburt parallel. Diese Korrelation läßt sich einerseits für die mütterlichen Cortisolwerte zeigen, zum anderen auch bei den Cortisolwerten der Nabelschnur, denn bei länger anhaltender Austreibungsperiode kommt es auch zu stärkerer Beeinträchtigung des Foetus. Die mit einer anderen Methode gefundenen Werte sind niedriger als unsere Messungen.

Blanford und Murphy (1977) zeigen, daß 85% des mütterlichen Cortisol durch die Plazenta in Cortison umgewandelt

wird, d.h. daß die Nabelschnurcortisolwerte fast ausschließlich von Feten bestimmt werden. Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß während der Austreibungsperiode mit sehr starkem Anstieg von mütterlichem Cortisol wohl doch ein höherer Anteil als sonst angenommen auf das Kind übergeht, daß zumindest für diese Ausnahmesituation im Streß die Umwandlungskapazität für Cortisol in Cortison in der Plazenta überschritten wird. Erstens lagen überwiegend die Nabelvenenwerte über denen der Nabelarterien, zum anderen ließ sich eine Korrelation Nabelvenencortisol zu Cortisol des mütterlichen Venenblutes bei Partus $2p < 0,05$ feststellen. Jedoch fand sich bei kindlicher Azidose, wo die Werte bei ausgeprägtem kindlichem Streß in der Nabelarterie höher waren, eine höhere Korrelation der Nabelarteriencortisolwerte mit der Austreibungsperiode zu $2p < 0,001$, als bei der Korrelation Cortisol der Nabelvene zu Austreibungsperiode zu $2p < 0,01$. Für die Eröffnungsperiode mit den wesentlich niedrigeren kindlichen und mütterl. Cortisolspiegeln ließ sich eine Korrelation des Nabelvenencortisols mit der Eröffnungsperiodendauer nicht nachweisen, welches mit der von Blanford und Murphy (1977) beschriebenen 85%igen Umwandlung des mütterlichen Cortisols durch die Plazenta in Cortison in Einklang steht. Wir fanden einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Nabelarteriencortisol und PH der Nabelarterie zu $2p < 0,001$, den wir durch die Übereinstimmung der Messung des fetal outcome über das exakt bestimm-

te PH als allgemein anerkannter Parameter mit der Summierung der Streßfaktoren während des Geburtsverlaufes erklären. Zusammen wirken in diesem Fall hauptsächlich der kindliche Streß, siehe Korrelation Cortisol der Nabelarterie zur Austreibungsperiode, zum anderen aber auch in solchen Fällen mit vor allem überwiegend mütterlichem Streß das vermehrte Übertreten des mütterlichen Cortisols auf das Kind, da sich bei Einzelfällen mit starkem mütterlichem Streß und protrahierter Austreibungsperiode ohne unmittelbare Gefährdung des Kindes parallel zu den zum Teil extrem hohen Cortisolwerten der Mutter auch entsprechend hohe Werte im Nabelvenenblut nachweisen lassen. Bei der entsprechenden Situation der Mutter ist meist auch das Kind z.B. über die Atmung der Mutter mit beeinträchtigt, so daß auch in diesen Fällen ein schlechteres fetal outcome resultiert, was bei der Korrelation Nabelarteriencortisol zu PH der Nabelarterie mit eingeht.

Bei Homoki und Mitarbeitern (1975) wird von keiner Beeinflussung der Nabelschnurcortisolwerte durch Tageszeit, Gesamtgeburtsdauer und Geschlecht berichtet.
Smith und Sherman (1974) sowie Lefebvre et al (1970) fanden die Corticosteroide nach Oxytocineinleitung gegenüber Spontanpartus erniedrigt, unsere Studien ergaben eher die umgekehrte Relation, die wir uns auch durch den erhöhten Streß bei z.B. verlängerter Austreibungsperiode erklären können.

Krauer (1973) sowie Sybulski und Maughan (1976) und Montserrat et al (1976) geben nach Sectiones niedrige Cortisolwerte an, nach Spontangeburten höhere, nach Zangengeburten die höchsten. Diese Verhältnisse treffen auch bei uns zu. Als Erklärung hierfür dient der Geburtsstreß bei Mutter und Kind, der bei Sectio durch die Narkose fast völlig ausbleibt, während er bei Zangengeburten am höchsten ist.Diese Unterschiede der Werte gelten nicht nur für die Mittelwerte mit den relativ hohen Standardabweichungen, sondern auch für die Medianwerte, die meist geringfügig über den Mittelwerten liegen, jedoch einschließlich ihrer Grenzwerte gut die Mittelwerte bestätigen, und somit nicht durch Verteilungsanomalien in kleinen Kollektiven bedingt sind.

Auch Murphy und Diez D'Aux (1972) fanden die Cortisolwerte nach Spontangeburt höher als nach Sectio, wobei ihre Werte um eine Zehnerpotenz niedriger lagen, vielleicht bedingt durch die Methode.

Die von Cawson et al (1974) angegebenen Werte im mütterlichen Venenblut sind ähnlich mit den eigenen Werten, auch das Verhältnis von Sectio, Einleitung und Spontangeburt, dagegen sind die Werte in Nabelarterie und Nabelvene wieder zu niedrig gemessen, ebenso stimmt das Verhältnis nicht mehr.

Auch Smith et al (1974, 1975) weisen bei Sectio niedrigere Werte als bei Spontangeburten nach, ebenso Kauppila et al (1972) und Talbert et al (1973).

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle Autoren bei Spontangeburt höhere Cortisolwerte angaben als nach Sectio caesarea. Hingegen teilten sich die Meinungen bezüglich der Geburtseinleitung mit Oxytocin, wo wir höhere Werte als nach Spontangeburt gemessen haben. Natürlich gehen hierbei individuelle Unterschiede in der Wahl der Indikationsstellung zur Geburtseinleitung und zur Führung der Geburt mit ein, wie z.B. Durchführung in Periduralanästhesie, großzügige Gabe von Analgetika, frühere oder spätere Eröffnung der Fruchtblase und programmierte Geburt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei den eigenen Untersuchungen des Östron konnten keine Unterschiede des E_1 - Spiegels im Hinblick auf das Geschlecht des Kindes beobachtet werden.
Die Feststellung, daß sich das Prog / E_2 Verhältnis bei kindlichen Ausnahmesituationen ändert, findet sich analog bei unserem Azidosekollektiv.
Die Tagesschwankungen des E_3 - Spiegels wurden nicht berücksichtigt. Praktisch bei allen Spontangeburten und operativen Entbindungen außer Sectio kommt es zum mütterlichen und kindlichen Streß, der ohnehin eine Ausnahmesituation losgelöst von dieser Tagesrhytmik darstellt, und deshalb ist es wohl unwahrscheinlich, daß diese Rhythmik einen Einfluß auf die Werte hat.
Eine Aufschlüsselung der Schwangerschaftsdauer anhand der E_3 - Werte erscheint uns bei der nach unseren Ergebnissen sehr großen Schwankungsbreite des E_3 nicht möglich.
Beim Progesteron wurde ein deutlich höherer Spiegel im Nabelvenenblut im Vergleich zum Nabelarterienblut gefunden. Ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Nabelschnurprogesteronwerten fand sich bei uns nicht, ebensowenig wurde eine Korrelation zum Kindsgewicht gefunden.

Bei den Werten des Prolaktin ist festzuhalten, daß sowohl im Nabelvenen- als auch im Nabelarterienblut ein gegenüber dem mütterlichen Venenblut deutlich höherer Spiegel bestimmt wurde.
Die Unterschiede der Werte des Cortisol bei den entsprechenden Entbindungsarten speziell Sectio gegenüber Spontangeburtwerden in völlig gleicher Weise gefunden, auch finden sich weitere markante Unterschiede bei Entbindungsarten mit mehr oder weniger Streß.
Der Unterschied im E_2 / Prog Verhältnis bei Geburtseinleitung, Frühgeburt, Gabe von Analgetika, usw., ist nicht eindeutig, vielmehr erscheinen insgesamt die Cortisolwerte am meisten mit den klinischen Kriterien des Geburtsstreß zu korrellieren. Vor allem eine hochsignifikante Korrelation des Nabelarterien-PH und des Nabelarteriencortisols wird festgestellt, wobei während der Eröffnungsperiode das Cortisol allmählich ansteigt und bei der Mutter eine schwache Korrelation mit der Dauer der Eröffnungsperiode besteht. Wesentlich besser ist die Korrelation mit der Austreibungszeit, in der besonders starke Streßfaktoren zum Ausdruck kommen.Eine Korrelation findet sich ebenfalls für das Cortisol der Nabelvene und des mütterlichen Venenblutes, was vor allem dadurch zu erklären ist, daß zum Ende der Geburt hin bei massiver mütterlicher Cortisolausscheidung es doch zu einer

Überlastung der Umwandlung von Cortisol in Cortison in der Plazenta kommt und seinen Niederschlag darin findet, daß bei den Normalfällen mit geringem kindlichen Streß die Nabelvenenwerte höher sind als die Nabelarterienwerte, während bei Fällen mit hohem kindlichen Streß das Nabelarteriencortisol zum Teil sogar höher ist als das der Nabelvene.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANTONIPILLAI I., MURPHY B.P.: Fetal progesterone and estrogen levels at parturition.
Gynec. Invest. 7, 106 - 107, (1976)

AUBERT M.L., GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L.: Heterologous radioimmuno assay for plasma human prolactin (hPRL); values in normal subjects, puberty, pregnancy and in pituitary discorders.
Acta. endocr. 77, 460 - 476, (1974)

BELLMANN O.: Prolaktin in der Schwangerschaft und im Wochenbett - zu Sekretion, Regulation und Funktion.
Gynäkologe 10, 66 - 83, (1977)

BLANFORD A.T., MURPHY B.E.P.: In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta.
Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 264 - 267, (1977)

BOOTH M., GARF et T.A.R.: Plasma progesterone couceutration during the third trimester of diabetic pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 768 - 776, (1974)

CAWSON M.J., ANDERSON A.P.M., TURNBULL A.C., LAMPE L.: Cortisol, cortisone, and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 81, 737 - 745, (1974)

COUSINS L.M., HOBEL C.J., CHANG R.J., OKADA D.M., MARSHALL J.R.: Serum progesterone and estradiol - 17 ß levels in premature and term labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 612 - 615, (1977)

EFFER S.B., GUPTA K., YOUNGLAI E.V.: Concentrations of human chorionic gonadotropin, progesterone, and unconjugated and total estriol in umbilical artery and vein plasma at term. Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 643 - 647, (1973)

FLÜCKIGER E.: Regulation der Prolaktinsekretion. Gynäkologe 10, 62 - 65, (1977)

FRIEDRICH E., JAEGER - WHITEGIVER E.R., BIEDER M., HALVERSCHEIDT H., PENKE P., PALLAI P., KELLER E. und SCHINDLER A.E.: Standardization of spezific radioimmunoassays for plasma progesterone, estradiol, estrone and

androstenedione.
Acta Endocr. 75, Suppl 184 - 189, (1974)

FISCHER - RASMUSSEN W.: Maternal plasma oestrogen levels in relation to birth weight and sex.
Acta. Obstet. Gynec. Scand, 53, 47 - 51, (1974)

GLASS L., RAJEGOWDA B.K., MUKHERJEE T.K., ROTH M.M., EVANS H.E.: Effect of heroin on corticosteroid production in pregnant addicts and their fetuses.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 416 - 418, (1973)

GOEBEL R., KUSS E.: Circidian rhythm of serum unconjugated estriol in late pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 969 - 972, (1974)

GOEBEL R., KUSS E.: Östrogene in der Schwangerschaft, I Eine einfache und zuverlässige radioimmunologische Methode zur Bestimmung des Östriols im Schwangeren Serum.
Geburtsh. und Frauenheilk. 34, 329 - 338, (1974)

GOEBELSMANN K., CHEN L-C., SAGA M., NAKAMURA R.M., JAFFE R.B.: Plasma concentration and protein binding of oestriol and its conjugates in pregnancy.
Acta. endocrinol. 74, 592 - 604, (1973)

GOEBELSMANN U., KATAGIRI H., STANCZYK F.Z., CETRULO C.L., FREEMAN R.K.: Estriol assays in obstetrics.
J. Seroid Biochem. 6, 703 - 709, (1975)

GÖSER R., KINDLER D., JASCHONEK K., MÜLLER J., KELLER E., SCHINDLER A.E.: Veränderungen von C-AMP und Steroidprofil während des Geburtsverlaufes.
Archiv für Gynäkologie Bd. 224, 41.Gynäkologen-Bericht (1977)

HAGEMENAS F.C., KITTINGER G.W.: The influence of fetal sex on the levels of plasma progesterone in the human fetus.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 36, 389-391, (1973)

HOMOKI J., TELLER W.M., TSCHÜRTZ D., FAZEKAS A.T.A.: The concentrations of total cortisol and corticosterone in mixed cord plasma.
Acta. Paediastr. Scand. 64, 587-591, (1975)

KATAGIRI H., STANCZYK F.Z., GOEBELSMANN U.: Estriol in pregnancy III. Development, comparison and use of specific antisera for rapid radio immuno assay of unconjugated estriol in pregnancy plasma.
Steroids 24, 225 - 238, (1974)

KAUPPILA A., HARTIKAINEN A.L., JÄRVINEN P.A., YLOSTALO P.: The influence of complications of pregnancy or delivery upon the maternal and umbilical cord plasma levels of cortisol.
Ann. clin. Res. 4, 26 - 29, (1972)

KAUPPILA A., TUIMALA R., HAAPALAHTI J.: Maternal adreno corticotrophic hormone and cortisol during labour and vaginal delivery.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 691 - 694, (1974)

KENNY F.M., ANGSUSINGHA K., STINSON D., HOTCHKISS J.: Unconjugated estrogens in the perinatal period.
Pediat. Res. 7, 826 - 831, (1973)

KLOPPER A., SHAABAN M.M.: Variability of fetoplacental Steroids in maternal plasma in late pregnancy.
Obstet. Gynecol. 44, 187 - 193, (1974)

KNAPSTEIN P., GÜNDEL M., HERZOG R., MELCHERT F., SCHÄFER H., SINTERHAUF K., LOMMER D.: Veränderungen des Cortisolspiegels im fetalen und mütterlichen Plasma während und nach der Geburt.
Vortrag, gehalten auf der VIII. Akademischen Tagung deutschsprachiger Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, München, Juni 1975

KRAUER F.: Maternal and umbilical cord plasma-cortisol-concentrations related to different types of deliveries.
Arch. Gynäk. 215, 343 - 350, (1973)

KÜNZIG H.J., GEIGER W.: Radioimmunologic determination of plasma unconjugated estriol in normal and abnormal pregnancies with a specific antiserum to estriol.
Arch. Gynäk. 216, 387 - 398, (1973)

LAURITZEN CH.: Endokrinologie der normalen Schwangerschaft.
Med. Klin. 68, 897 - 905, (1973)

LEFEBVRE Y., CHAPDELAINE A., BOLTE E.: Effects of labor on plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol.Gynec. Invest. 1, 57 - 68, (1970)

LEHMANN W.D., STRECKER J.R.: Estrogens in maternal plasma following intraamniotic injection of (^{3}h)-dehydro-epiandrosterone-sulfate in midpregnancy. J.Perinat. Med. 4, 255-260, (1976)

LORIAUX D.L., RUDER H.J., KNAB D.R., LIPSETT M.B.: Estronsulfate, estrone, estradiol and estriol plasma levels in human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 887 - 891, (1972)

MASSON G.M.: Plasma estriol in normal and preeclamtic multiple pregnancies, Obstet. Gynecol. 42, 568 - 573, (1973)

MONTSERRAT de M.F., OSATHANONDH R., TULCHINSKY D.: Plasma cortisol and cortisone in pregnancies with normal and anencephalic fetuses. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 80 - 85, (1976)

MURPHY B.E.P., DIEX D'AUX R,: Steroid levels in the human fetus: Cortisol and cortisone. J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 678-683, (1972)

OKADA D.M., TULCHINSKY D., ROSS J.W., HOBEL G.J.: Plasma estrone. estradiol, estriol, progesterone, and cortisol in normal labor. Am.J.Obstet.Gynecol. 119, 502-507, (1974)

PODOBA V., RIZKALLAH T.H., KELLY W.G.: Radioimmunoassay for estrogens in maternal blood in late pregnancy: Values for normal and complicated pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 321 - 330, (1973)

RECK G., NOWOSTANSKYJ, BRECHWOLDT M.: Veränderung der Östrioltagesrhythmik unter ACTH - Infusion und Dexamethasonsuppression.
8. deutscher Kongreß für perinatologische Medizin, Vortrag Berlin Nr. 139, (1977)

SAKAKINI J., BUSTER J.E., KILLAM A.P.: Serum unconjugated estriol levels in the third trimester and their relationship to gestational age II.
Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 452 - 454, (1977)

SARDA I.R., GORWILL R.H.: Hormonal studies in pregnancy I. Total unconjugated estrogens in maternal peripheral vein, cord vein, and cord artery serum at delivery.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124, 234 - 238, (1975)

SCHENKER J.G., BEN - DAVID M., POLISHUK W.Z.: Prolactin in normal pregnancy: relationship of maternal, fetal, and amniotic fluid levels.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123, 834 - 838, (1975)

SCHMIDT - GOLLWITZER M., SAXENA B.B.: Radioimmunoassay of human prolactin (PRL).
Acta endocr. 80, 262 - 274, (1975)

SMITH I.D., SHEARMAN R.P.: Fetal plasma steroids in relation to parturition I. The effect of gestational age upon umbilical plasma cortocosteroid levels following vaginal delivery.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 11 - 15, (1974)

SMITH I.D., SHEARMAN R.P.: Fetal plasma steroids in relation to parturition II. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroids following hysterotomy and caesarean section.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81, 16 - 19, (1974)

SMITH I.D., SHUTT D.A., SHEARMAN R.P.: Foetal plasma steroid concentrations related to gestational age and method of delivery.
J. Steroid. Biochem. 6, 657 - 662, (1975)

SPELLACY W.N., CONLY P.W., CLEVELAND W.W., BUHI W.C.: Effects of fetal sex and weight and placental weight on maternal serum progesterone and chorionic gonadotropin concentrations. Am. J. Obstet. Gynecol. 122, 278 - 282, (1975)

SYBULSKI S., MAUGHAN G.B.: Cortisol levels in umbilical cord plasma in relation to labor and delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 236 - 238, (1976)

TALBERT L.M., EASTERLING W.E., POTTER H.D.: Maternal and fetal plasma levels of adrenal corticoids in spontaneous vaginal delivery and caesarean section. Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 554 - 559, (1973)

TATRA G., STOPPER H., SCHREIBER V.: Die Serumkonzentration von SP_1, HPL und Östriol im letzten Drittel der normalen Schwangerschaft: Tagesschwankungen und Einfluß der Wehentätigkeit. Z. Gesundh. Perinat. 180, 215 - 219, (1976)

TOWNSLEY J.D., DUBIN N.H., GRANNIS G.F., GARTMANN L.J., CRYSTLE C.D.: Circadian rhythm of serum and urinary estrogens in pregnancy. J. clin. Endocrin. 36, 289 - 295, (1973)

TULCHINSKY D.: Placental secretion of unconjugated estrone, estradiol, and estriol into the maternal and the fetal circulation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 1079 - 1087, (1973)

TULCHINSKI D., KORENMAN S.G.: The plasma estradiol as an index of fetoplacental function.
J. Clin. Investr. 50, 1490 - 1497, (1971)

TYSON J.E., FRIESEN H.G.: Factors influencing the secretion of human prolactin and growth hormon in menstrual and gestational women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 377 - 387, (1973)

WILKINSON M., EFFER S.B., YOUNGLAI E.V.: Free estriol in human pregnancy plasma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 114, 867 - 872, (1972)

Herrn Prof. Dr. A. E. Schindler danke ich sehr für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. R. Göser danke ich besonders für die Beratung und Betreuung bei dieser Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 9. März 1952 wurde ich, Johann Fritschi, als Sohn des Schlossers Johann Fritschi und dessen Ehefrau Anna, geb. Schuster, in Hildrizhausen geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Hildrizhausen, dann wechselte ich zum Schickhardt-Gymnasium in Herrenberg, wo ich im Juni 1971 mein Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tubingen und legte am 24.April 1978 in Sindelfingen den dritten Teil des Staatsexamens ab. Am 23. Mai 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit August 1978 arbeite ich in der Anästhesieabteilung des Städtischen Krankenhauses Sindelfingen.